WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/29999

A61K 9/70, 38/55

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

3. Oktober 1996 (03.10.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/01402

(22) Internationales Anmeldedatum:

29. März 1996 (29.03.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 12 181.3

31. März 1995 (31.03.95)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

- FISCHER, Wilfried (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).
- (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstnaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: MEDICAMENT WITH ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS SUITABLE FOR TRANSDERMAL **APPLICATION**
- (54) Bezeichnung: TRANSDERMAL APPLIZIERBARES ARZNEIMITTEL MIT ACE-HEMMERN
- (57) Abstract

The invention concerns a transdermal system containing at least one ACE inhibitor.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein transdermales System mit einem Gehalt an mindestens einem Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
ΑU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neusceland
BF	Burkina Faso	1E	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumanien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Russische Föderation
CA	Kanada:	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea		Schweden
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SG	Singapur
CH	Schweiz	ü	Liechtenstein	SI SK	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka		Slowakei
CM	Kamerun	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LK	Litauen	SZ	Swasiland
CS	Tschechoslowakei	LU		TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	LV	Luxemburg Lettland	TG	Togo
DE	Deutschland			TJ	Tadschikistan
DK	Dinemark	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
EE	Estland	MD MG	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien		Madagaskar	UG	Uganda
FI	Finnland	ML	Mali	US	Vereinigie Staaten von Amerik
FR	Frankreich	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
GA	Gabon	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
UA	GEOGR	MW	Malawi		

WO 96/29999 PCT/EP96/01402

Transdermal applizierbares Arzneimittel mit ACE-Hemmern

Die Langzeittherapie der Hypertonie mit Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmern) nimmt einen immer breiteren Raum ein. ACE-Hemmer sind bei guter Verträglichkeit für ihre zuverlässige Wirksamkeit bekannt. Die erste Substanz aus der Klasse der ACE-Hemmer, das Captopril, ist eine sehr hydrophile Substanz, die in unveränderter Form wirksam ist. Die orale Bioverfügbarkeit des Captoprils beträgt etwa 70 %. Neuere ACE-Hemmer, wie Enalapril, werden aus ihrer Vorstufe bei der Leberpassage in die wirksame Komponente Enalaprilat, das heißt die Säureform, metabolisiert. Wie Enalapril sind die ACE-Hemmer Ramipril, Cilacapril, Trandolapril, Benazepril oder Fosinopril lipophile Prodrugs der eigentlichen Wirkform der Dicarbonsäure. Durch die Veresterung jeweils einer Carboxylgruppe des jeweiligen ACE-Hemmers wird die Substanz lipophiler und dadurch für die orale Resorption günstiger. Die orale Bioverfügbarkeit dieser Prodrugs liegt jedoch immer niedriger als die des Captoprils. Sie beträgt beispielsweise für das Benazepril 28 % und für das Trandolapril ca. 40 bis 60 %. Nun ist es eine bekannte Tatsache, daß Substanzen mit geringer Bioverfügbarkeit sehr abhängig von der jeweiligen Metabolisierungsfähigkeit der Patienten sind. Das bedeutet, daß die resultierenden Plasmaspiegel einer sehr hohen Variation unterliegen. Die hohe Variation der Blutspiegel von ACE-Hemmern oder deren Wirkformen führt jedoch zu nicht kalkulierbaren Wirkungsverläufen. Um die Wirkung von ACE-Hemmern nun unabhängig von der metabolischen Lage der Patienten zu machen, wäre eine Arzneiform, die eine zuverlässige, reproduzierbare systemische Zufuhr der Wirkstoffe ermöglicht, wünschenswert. Die transdermale Applikation von Wirkstoffen führt zu einer Umgehung des hepatischen First-Pass-Metabolismus und damit zu einer Ausschaltung der Metabolisierungsvariationen der Leber. Gelänge es nun, ACE-Hemmer in Form ihrer Prodrugs oder Wirkformen transdermal systemisch verfügbar zu machen, könnte eine zuverlässigere gleichmäßige Wirkung erzielbar sein.

Aus WO-A1-9 323 019 ist bereits ein transdermales Reservoir-System mit einem Gehalt an einem ACE-Hemmer und

- (a) einer undurchlässigen Abdeckschicht (Backing Layer),
- (b) einem schichtartigen Element mit Hohlraum,
- (c) einem die Wirkstoffabgabe steuernden Mittel (claim 1) und
- (e) einer abziehbaren Deckschicht (Release Liner) auf Papierbasis (Seite 12 Zeilen 7/8) bekannt.

Transdermale Systeme mit einem Gehalt an einem ACE-Hemmer werden ferner in EP-A2-0 439 430 (Reservoir-TTS) und EP-A2-0 468 875 (Matrix-TTS) beschrieben, wobei nach EP-A2-0 468 875 Silikon-Elastomere als Matrixmaterial verwendet werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein System für die transdermale Zufuhr von ACE-Hemmern vorzusehen, insbesondere von Ramipril, Trandolapril und/oder deren therapeutisch wirksamen Salzen, das gegenüber dem Stand der Technik verbessert ist. Insbesondere ist es Aufgabe der Erfindung, ein System für die transdermale Zufuhr von ACE-Hemmern vorzusehen, mit dem sich eine Wirksamkeit von bis zu etwa einer Woche erreichen läßt, so daß für etwa eine Woche eine kontinuierliche Abgabe an Wirkstoff und ein therapeutisch wirksamer Plasmaspiegel erreicht werden können, beispielsweise von mehr als 0,5 ng Trandolapris/ml.

Dazu wird erfindungsgemäß ein transdermales System mit einer Matrix auf Basis von Polyisobutylen oder Butylkautschuk und mit einem Gehalt an mindestens einem ACE-Hemmer vorgesehen. Erfindungsgemäß wurde überraschenderweise festgestellt, daß lipophile ACE-Hemmer oder deren Wirkformen, die die menschliche Haut nur schwer permeieren können, mit Hilfe eines transdermal applizierbaren Arzneimittels mit einer Polyisobutylenmatrix oder Butylkautschukmatrix die Haut gut durchdringen können und einen zuverlässigen, kontinuierlichen Blutspiegel erzeugen.

Erfindungsgemäß kann eine Abgaberate des Wirkstoffs aus beispielsweise einer Polymermatrix von 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff/cm² 24 h und insbesondere 0,025 bis 0,050 mg Wirkstoff/cm² 24 h erreicht werden, so daß ein erfindungsgemäßes transdermales System eine Plasmakonzentration an Wirkstoff in einer therapeutisch wirksamen Menge bietet. Beispielsweise läßt sich für Trandolapril eine therapeutisch wirksame Konzentration im Blut von mehr als etwa 0,5 ng/ml erzielen.

Der Fachmann ist mit geeigneten Matrizes aus Polyisobutylen oder Butylkautschuk vertraut; vgl. beispielsweise Higgins et al. in Satas, Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 14: 374 etc., Butyl Rubber and Polyisobutylene; Van Nostrand Reinhold. New York.

Bei dem erfindungsgemäßen transdermalen System kann der ACE-Hemmer in einer Konzentration von mindestens 5 Gew.-% und insbeson-

dere in einer Konzentration von 10 bis 20 Gew.-% (bezogen auf die Matrix) vorliegen.

Der ACE-Hemmer kann dabei als Prodrug oder als Wirkform eingesetzt werden.

Als Beispiele für ACE-Hemmer seien Ramipril, Trandolapril und/oder deren Wirkformen (Säureformen) sowie deren therapeutisch wirksame Salze genannt.

Das erfindungsgemäße transdermale System kann einem Permeationsförderer umfassen, beispielsweise 2-Octyldodecanol (Eutanol G).

Bei den erfindungsgemäßen Transdermalsystemen können unterschiedliche Formen Anwendung finden, beispielsweise membranoder matrixkontrollierte Systeme.

So kann es sich beim erfindungsgemäßen transdermalen System um ein Pflaster mit einem Reservoir handeln (Pflaster vom Reservoirtyp).

Gemäß einer speziellen Ausführungsform kann ein derartiges Pflaster mit Reservoir durch

- (a) eine undurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) ein schichtartiges Element mit Hohlraum,
- (c) eine microporöse oder semipermeable Membran,
- (d) eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (e) gegebenenfalls eine abziehbare Deckschicht (Release Liner) gekennzeichnet sein.

Dabei kann das schichtartige Element mit Hohlraum durch die Abdeckschicht und die Membran gebildet werden.

Die microporöse oder semipermeable Membran kann aus einem inerten Polymeren, beispielsweise Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon bestehen.

Gemäß einer weiteren speziellen Ausführungsform der Erfindung kann das Pflaster vom Reservoir-Typ durch

- (a) eine undurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) einen offenporigen Schaum, einen geschlossenporigen Schaum, eine gewebeartige Schicht oder eine vliesartige Schicht als Reservoir,
- (c) sofern die Schicht gemäß (b) nicht selbstklebend ist, eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (d) gegebenenfalls eine abziehbare Deckschicht (Release Liner) gekennzeichnet sein.

Das Reservoir kann also beispielsweise durch einen Hohlraum oder auf andere Weise gebildet werden. Das Reservoir ist dabei mit dem Wirkstoff/Gemisch der Hilfsstoffe gefüllt. Für die Aufnahme des Wirkstoffs im Reservoir kann auf den Stand der Technik für Reservoir-Systeme verwiesen werden. Nach Abziehen der Abdeckfolie (Schutzfolie) und Aufkleben des Pflasters auf die Haut permeiert der Wirkstoff mit den Hilfsstoffen (durch die gegebenenfalls vorgesehene Membran) durch die Klebeschicht in die Haut.

Sofern eine Membran vorgesehen ist, kann sie je nach Porenweite eine die Freisetzung des Wirkstoffs kontrollierende Wirkung oder auch keinen Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung aus dem System haben.

Wird das Reservoir durch einen offenporigen Schaum, einen geschlossenporigen Schaum, eine gewebeartige Schicht oder eine vliesartige Schicht vorgesehen, so liegen Wirkstoff/Gemisch der Hilfsstoffe aufgesogen bzw. fein verteilt vor. In diesem Fall

kann eine microporöse oder semipermeable Membran fehlen, die das Reservoir bildende Schicht selbstklebend sein oder (sofern das nicht der Fall ist) eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) tragen.

Gemäß einer speziellen Ausführungsform kann das erfindungsgemäße transdermale System durch

- (a) eine undurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) eine Matrixschicht für den Wirkstoff,
- (c) (sofern die Schicht gemäß (b) nicht selbstklebend ist) eine wirkstoffdurchlässige Haftklebeschicht und
- (d) gegebenenfalls eine abziebare Deckschicht (Release Liner) gekennzeichnet sein.

Als Matrix kann erfindungsgemäß ein selbstklebender Polyisobutylenkleber verwendet werden.

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

### Beispiele 1 bis 5

Es wird ein transdermales therapeutisches System (TTS) vom Matrixtyp vorgesehen, das beispielsweise durch die folgende Zusammensetzung gekennzeichnet ist.

Matrix:

Polyisobutylenkleber (MA24 von Adhesive

Research Inc., Glen Rock, Pennsylvania,

USA)

Abdeckfolie:

Polyesterfolie (Hostaphan RN 19)

Abziehfolie:

Polyesterfolie (Gelroflex PET 75  $\mu$ m 1-S)

oder

beschichtete Papierfolie (Gelrolease

603/100 DRS)

Matrixbestandteile:

Trandolapril

10 Gew. -%

Eutanol G

5 Gew. - %

Polyisobutylenkleber

(Trockenmasse)

85 Gew.-%

### Vergleichsbeispiel 1

Hier wird anstatt eines Polyisobutylenklebers ein Silikonkleber (BIO PSA X7 4302) verwendet.

Die erhaltenen Ergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Eine Gegenüberstellung von Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 zeigt, daß die Wirkstoffaufgabe bei dem erfindungsgemäßen System über einen Zeitraum von 20 Tagen konstant bleibt, während sie beim Vergleichsbeispiel 1 drastisch abfällt.

## Anwendungsbeispiel 1

In einer in-vivo-Vergleichsstudie eines erfindungsgemäßen TTS mit einer oralen Gabe von Trandolapril (Kapsel) wurde bei 6 gesunden Probanden das pharmakokinetische Verhalten für TTS-Applikation geprüft. Dabei wurden im offenen 2-Perioden-cross-overdesign die TTS über einen Zeitraum von 7 Tagen (1 TTS 4 Tage, anschließend 1 TTS 3 Tage) appliziert und im Vergleich 7 Tage lang 1 Kapsel à 2 mg Trandolapril täglich appliziert. Blutproben wurden nach folgenden Zeiten genommen: -0,5; 0; 2; 4; 6; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96; 98; 100; 102; 104; 106; 108; 120; 132; 144; 156; 168 h nach Applikation.

Die pharmakokinetischen Ergebnisse zeigen, daß das TTS ein grundsätzlich anderes Blutspiegelprofil aufweist als die Kapseln. Im Gegensatz zur Kapsel wird ein über den jeweiligen Applikationszeitraum von 3 bzw. 4 Tagen konstanter Blutspiegel er-

zielt, was therapeutisch auch wünschenswert ist. Nach oraler Gabe steigt die Blutkonzentration schnell an, und zwar werden innerhalb 2 h ca. 5 ng/ml erreicht. Die Elimination erfolgt mit einer Halbwertzeit von ca. 24 h. Im Vergleich dazu ist der Blutspiegelverlauf nach TTS-Gabe gleichmäßiger. In den ersten 4 Tagen der Anwendung ist ein gleichmäßiger leichter Anstieg des Blutspiegels von ca. 0,3 ng/ml nach 6 h auf ca. 1 ng/ml nach 96 h zu beobachten. Nach Wechsel des TTS nach 96 h steigen die Blutspiegel in der zweiten Applikationsperiode nur noch unwesentlich an (Figur 1). Damit kommt das Blutspiegelprofil nach Gabe der TTS dem therapeutischen Ideal von konstanten Blutspiegeln während der Behandlung sehr nahe. Unerwünschte Blutspiegelspitzen, die mit unerwünschten Nebenwirkungen wie plötzlichem Blutdruckabfall verbunden sein können, werden sicher vermieden.

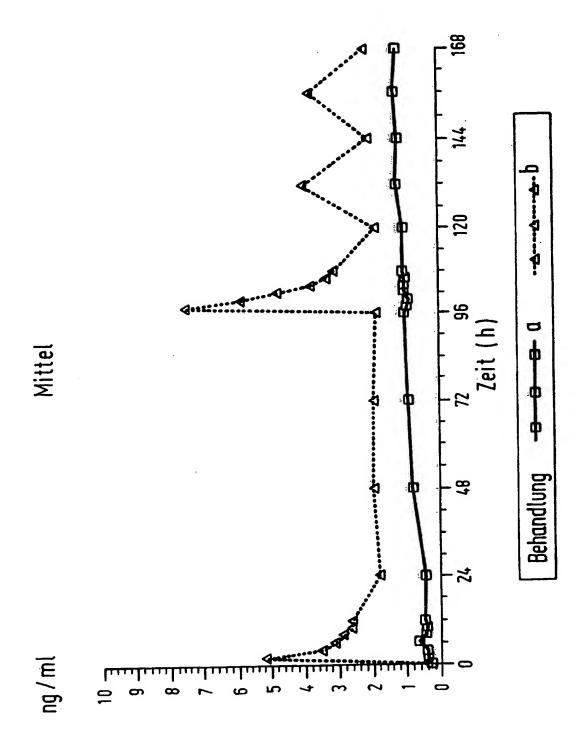
Beispiel	Kleber	Wirkstoff: Trandolapril	Permeations- förderer	Wirkstoff Tag ab	Wirkstoffabgabe [mg/cm <sup>2</sup> ] ng ab Haut-	Diss.	Kristal-
lisation		<b>%</b>	[ % ]	Herstellung	permeation [24 h]	[6 h]	
B 1	Polyiso-	3	0	4	0.013		keine
	ner len			7		0.008	
				20		0.008	
		ſſ	0	4	0.014		keine
<b>7</b>		)		7		0.009	
				20		0.011	
		10	0	4	0,027		keine
n n		•		7		0.019	
				20		0.019	
				37	0.023		
0		10	10 Cetiol V	13	0.044		keine
ם נס		10	5 Eutanol G	ω	0.061		keine
ר מ <sup>2</sup>	Silikon	· "	0	0	0.065		keine
				15	0.030		keine
				26		0.076	
				33	0.017		

### Patentansprüche

- 1. Transdermales System mit einer Matrix auf Basis von Polyisobutylen oder Butylkautschuk und mit einem Gehalt an mindestens einem Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer).
- 2. Transdermales System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der ACE-Hemmer in einer Konzentration von mindestens 5 Gew.-% und insbesondere in einer Konzentration von 10 bis 20 Gew.-% (bezogen auf die Matrix) vorliegt.
- 3. Transdermales System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der ACE-Hemmer als Prodrug oder als Wirkform vorliegt.
- 4. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch Ramipril, Trandolapril und/oder deren Wirkformen (Säureformen) und/oder deren therapeutisch wirksame Salze als ACE-Hemmer.

- 5. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale System einen Permeationsförderer umfaßt, insbesondere Eutanol G.
- 6. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale System ein Pflaster mit einem Reservoir ist (Pflaster vom Reservoir-Typ).
- 7. Transdermales System nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch
- (a) eine undurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) ein schichtartiges Element mit Hohlraum,
- (c) eine microporose oder semipermeable Membran,
- (d) eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (e) gegebenenfalls eine abziehbare Deckschicht (Release Liner).
- 8. Transdermales System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das schichtartige Element mit Hohlraum durch die Abdeckschicht und die Membran gebildet wird.
- 9. Transdermales System nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus einem inerten Polymeren besteht, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon.
- 10. Transdermales System nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch
- (a) eine undurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) einen offenporigen Schaum, einen geschlossenporigen Schaum, eine gewebeartige Schicht oder eine vliesartige Schicht als Reservoir,
- (c) sofern die Schicht gemäß (b) nicht selbstklebend ist, eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (d) gegebenenfalls eine abziehbare Deckschicht (Release Liner).

- 11. Transdermales System nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch
- (a) eine undurchlässige Abdecksicht (Backing Foil),
- (b) eine Matrixschicht für den Wirkstoff,
- (c) (sofern die Schicht gemäß (b) nicht selbstklebend ist) eine wirkstoffdurchlässige Haftklebeschicht und
- (d) gegebenenfalls eine abziehbare Deckschicht (Release Liner).
- 12. Transdermales System nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch einen selbstklebenden Polyisobutylenkleber als Matrix.
- 13. Transdermales System nach einem der Ansprüche 7 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht (Backing Foil) aus Polyester, Polypropylen, Polyethylen oder Polyurethan gebildet ist.
- 14. Transdermales System nach einem der Ansprüche 7 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die abziehbare Deckschicht (Release Liner) aus Polyester, Polypropylen oder beschichtetem Papier (Papier mit Beschichtung) gebildet ist, insbesondere mit einer Silikon- und/oder Polyethylen-Beschichtung.
- 15. Transdermales System nach einem der Ansprüche 13 oder 14, gekennzeichnet durch eine Abdeckschicht (Backing Foil) und/oder abziehbare Deckschicht (Release Liner) mit einer Dicke im Bereich von 5 bis 100  $\mu$ m.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mational Application No
PCT/EP 96/01402

A. CLASSII	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/70 A61K38/55		
	International Patent Classification (IPC) or to both national class	sification and IPC	
3. FIELDS Minimum & IPC 6	SEARCHED ocumentation searched (classification system followed by classific A61K	ation symbols)	
Documentati	ion searched other than minimum documentation to the extent tha	st such documents are included in the fields so	arched .
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data b	nase and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	IENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		No.
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,O 425 837 (NITTO ELECTRIC CO LTD) 23 October 1991	INDUSTRIAL	1-3,6
	see page 3, line 36 - line 44 see page 6, line 58 - page 7, l see page 10; example 1	ine 4	÷
A	EP,A,O 439 430 (CIBA GEIGY AG) 1991 cited in the application	31 July	1
	see page 4, line 28 - line 40 see claims 1,2		
A	WO,A,93 23019 (SRI INTERNATIONA November 1993 cited in the application	L) 25	1
	see page 7, line 26 - line 29		
Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
*A* domin	ategories of cited documents:  nent defining the general state of the art which is not	T later document published after the in or priority date and not in conflict w cited to understand the principle or invention	
E' carlier	dered to be of particular relevance r document but published on or after the international date nent which may throw doubts on priority claim(s) or	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the d	ocument is taken alone
O, qocm cater	h is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition of means	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or in ments, such combination being obvious the art.	nore other such docu-
later	nent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	'&' document member of the same pater  Date of mailing of the international	
	e actual completion of the international search 7 August 1996	Date of maining of the internation.	
	i mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Boulois, D	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 96/01402

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X Claims Nos.: 1 - 3 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
A medicament cannot be characterised in terms of a pharmacological activity such as "ACE inhibition" and must instead be characterised in terms of its structure.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No
PCT/EP 96/01402

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-425837	08-05-91	JP-A- 312208 JP-B- 707411 DE-D- 6901161 DE-T- 6901161 US-A- 526987	6 09-08-95 9 22-09-94 9 12-01-95
EP-A-439430	31-07-91	US-A- 507353 AU-B- 693469 CA-A- 203451 JP-A- 429741	25-07-91 23-07-91
WO-A-9323019	25-11-93	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01402

A. KLASSII	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/70 A61K38/55		
IPK 6	MOTUS / 10 HOTUS OF 35		
Nach der Int	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifi	ikation und der IPK	
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchiert IPK 6	er Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) $\hat{A}\hat{O}\hat{1}\hat{K}$		
Recherchier	e aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit	diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name	der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe de	r in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,O 425 837 (NITTO ELECTRIC INDU CO LTD) 23.0ktober 1991	STRIAL	1-3,6
	siehe Seite 3, Zeile 36 - Zeile 44 siehe Seite 6, Zeile 58 - Seite 7, siehe Seite 10; Beispiel 1	Zeile 4	
A	EP,A.0 439 430 (CIBA GEIGY AG) 31.3	luli	1
	in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 28 - Zeile 40 siehe Ansprüche 1,2		‡ + . + . + . + . + . + . + . + . + . +
Ά	WO,A,93 23019 (SRI INTERNATIONAL) 25.November 1993		1
	in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 7, Zeile 26 - Zeile 29		
□ we		Siehe Anhang Patentfamilie	A amusi designam
"A" Veröd aber "E" ältere Anm	rientlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eldedannm veröffendicht worden ist. "X" Tentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	Spätere Veröffentlichung, die nach de oder dem Prioritändanum veröffentlic Anmeldung nicht kollidiert, sondern i Erfindung zugrundeliegenden Prinzip Theorie angegeben ist Veröffentlichung von besonderer Bed kann allein aufgrund dieser Veröffent erfinderischer Tätigkeit beruhend bet	nur zum Verstündris des der s oder der ihr zugrundeliegenden eutung, die beanspruchte Erfindung tichung nicht als neu oder auf rachtet werden
onde soll of surge of the soll of surge of the soll of	ren im Recherchenbericht genammen verbienntnange bestät wie der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie eführt) ffentischung, die sich auf eine mindliche Offenbarung,	werden, werm die Veröffentlichung zu Veröffentlichungen dieser Kategone diese Verbindung für einen Fachman Veröffentlichung, die Mitglied dersell	it einer oder mehreren anoeren in Verbindung gebracht wird und in naheliegend ist: ben Patentfamilie ist
Datum de	7. August 1996	Absendedatum der internationalen R 22. 08.	
	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Europäisches Patrinami, P.B. 3616 Patrinami 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31.70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.	Boulois, D	

Internationales Aktenzeichen

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 96/01402

Feid 1 Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1. X Ansprüche Nr. 1-3 Weil Sie sich auf Gegenstände besiehen zu dezen Besteute die D. t. a. t. a. d
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Bemerkung: Ein Arzneimittel kann nicht durch eine pharmakologische
Aktivität, wie "ACE-Hemmung", characterisiert werden, sondern muss struk- turell characterisiert werden.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
2 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
1. Da der Anmelder alle erforderlichen zurätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffens...uungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01402

Im Recherchenbericht eführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-425837	08-05-91	JP-A- 312208 JP-B- 707411 DE-D- 6901161 DE-T- 6901161 US-A- 526987	6 09-08-95 9 22-09-94 9 12-01-95
EP-A-439430	31-07-91	US-A- 507353 AU-B- 693469 CA-A- 203451 JP-A- 429741	25-07-91 6 23-07-91
W0-A-9323019	25-11-93	KEINE	